



**PROSJEKTOPPGAVE VED MEDISINSTUDIET PÅ
UNIVERSITETET I OSLO**

**CEREBRAL FLOW OG
INTRAVENTRIKULÆR BLØDNING
HOS PREMATURE**

Skrevet av: Anne Kristine Lossius

Kull V-04

Veileder:

Rolf Lindemann

Innhold:

1. Sammendrag (abstract)	s. 3
2. Innledning	s. 4
3. Metode	s. 5
4. Bakgrunn	s. 6
4.1. Neonatale intrakranielle blødninger	s. 6
4.1.1. Intraventrikulær blødning	s. 7
4.2. Den germinale matriks	s. 9
4.3. PDA	s. 10
4.4. Koagulasjonsforstyrrelser	s. 11
4.5. Trykk-passiv cerebral sirkulasjon	s. 11
4.6. Hypertensjon hos premature	s. 11
4.7. Hypotensjon hos premature	s. 12
4.8. Fluktuerende cerebral flow	s. 12
4.9. Lav cerebral flow og SVC flow	s. 13
4.10. Behandling av lav SVC flow	s. 14
5. Diskusjon	s. 14
6. Konklusjon	s. 20
7. Referanser	s. 21

1. Sammendrag (abstract)

Intraventricular haemorrhage (IVH) is a serious complication in premature infants. This type of bleeding may lead to serious neurological sequelae or even death. IVH is prevalent in VLBW children, with an incidence of 30%.

Recent research shows a significant relationship between low cerebral blood flow and IVH. The most common way to measure blood flow is to measure blood pressure. However, studies suggest that a more correct method is to measure the SVC (Superior vena cava) flow. The SVC flow measures the upper body blood flow, which gives a good estimation of the cerebral blood perfusion. A great number of recent studies have shown a strong link between low SVC flow, IVH, and early neonatal mortality.

SVC flow is often low within the first 24 hours of life. Hence, treatment can be started early by measuring the SVC flow. A problem is that premature infants often are treated for low blood pressure without knowing if the cerebral blood flow or perfusion is low or not. Recent studies question this treatment since they revealed a weak or no correlation between blood pressure and SVC flow.

Volume expansion and inotropes are the treatments commonly used for low SVC flow. Little research has so far been done to show the effect of this treatment on premature infants. More research is therefore needed to show whether volume expansion or inotropes is the best treatment, and which inotrope(s) should be used.

2. Innledning

Prematuritet er et område innenfor pediatrien som alltid har interessert meg, og jeg fant tidlig ut at jeg ville konsentrere meg om dette da jeg skulle skrive min prosjektoppgave på medisinstudiet ved Universitetet i Oslo. Prematuritet defineres som fødsel før 37 fullførte svangerskapsuker og er assosiert med komplikasjoner som fører til høye morbiditets- og mortalitetstall. Risikoen for komplikasjoner øker med økende immaturitet og minkende størrelse på barnet. Dette er en av grunnene til at man klassifiserer grad av prematuritet ved hjelp av gestasjonsalder og fødselsvekt. Dersom fødselsvekt brukes, deles prematuritet inn i lav fødselsvekt (low birth weight – LBW) < 2500 g, meget lav fødselsvekt (very low birth weight – VLBW) < 1500 g og ekstremt lav fødselsvekt (extremely low birth weight – ELBW) < 1000 g.[2] Noen setter grensen for ELBW ≤ 750 g. Ved bruk av gestasjonsalder inndeles prematuritetsgradene i moderat/lett prematuritet, prematuritet og ekstrem prematuritet ved henholdsvis gestasjonsalder 32-36 uker, 28-32 uker og < 28 uker. Ved Oslo universitetssykehus, Ullevål behandles premature ned til gestasjonsalder 24-25 uker, men dette er ikke alltid like lett å avgjøre siden selv ultralydsbestemt svangerskapslengde ved 18 uker er ± 2 uker.

Komplikasjonene til prematuritet inndeles i korttidskomplikasjoner (f.eks. respiratoriske og kardiovaskulære komplikasjoner) som skjer de første dagene/ukene i neonatalperioden og langtidskomplikasjoner (f.eks. CP og kognitive problemer) hos overlevende individer som utskrives fra nyfødttintensiven.[2] En av de mest interessante komplikasjonene er hjerneblødninger, og jeg bestemte meg for at det var dette temaet jeg ønsket å skrive om. I de senere årene er det forsket mye på intraventrikulære blødninger, som er den viktigste hjerneblødningen hos premature, og det er vist en sammenheng mellom lav cerebral flow og intraventrikulær blødning. Denne oppgaven handler derfor om hvordan lav cerebral flow oppstår, hvordan det kan føre til intraventrikulær blødning, enkelte medvirkende faktorer og hvordan man nå måler og behandler lav cerebral flow.

3. Metode

Denne oppgaven er et litteraturstudie. Veileder anbefalte tidlig boken "Neurology of the newborn" av J.J. Volpe. Volpe er en av verdens ledende peditere på området om nyfødtnesvrologi, og boken hans regnes å være meget god. Kapittel 10 og 11 i denne boken handler om henholdsvis intrakranielle blødninger hos nyfødte og intraventrikulær blødning hos premature barn. Disse kapitlene ble brukt for å skaffe bakgrunnsstoff til oppgaven og for å få oversikt over temaet. Som bakgrunnsstoff brukte jeg også kapittel 28 om kardiovaskulær sykdom og kapittel 41.5 om cerebrale blødninger hos premature i boken "Robertson's Textbook of Neonatology".

Veileder var videre svært behjelpelig til å skaffe aktuelle artikler. Det finnes en mengde nyere artikler om intraventrikulær blødning hos premature, og det kan derfor være vanskelig å velge ut de mest aktuelle. Jeg gjennomførte først søk i PubMed etter originalartikler med søkingsord "intraventricular hemorrhage & premature", noe som ga 1723 treff. Senere utførte jeg også søk i PubMed etter mer spesifikke originalartikler og reviewartikler med søkingsord "hypotension & premature & IVH", "SVC & prematurity" (SVC = Superior vena cava) og "low SVC flow & treatment". Et inklusjonskriterie var at artiklene ikke skulle være mer enn 10 år gamle. En artikkel er eldre enn dette, fra 1993. Denne ble allikevel valgt fordi den omhandler et studie som sammenlikner blodtrykk og blodvolum. Jeg fant ingen senere artikler som omhandler temaet og det er denne type studier som førte til at det senere er blitt forsket mer på hvilken metode som er best å bruke for å vise den cerebrale flow hos premature. Jeg søkte også spesielt etter artikler skrevet av Osborn, Evans og Kluckow siden disse er blant de i verden som har forsket mest på SVC flow som mye av denne oppgaven omhandler. Veileder anbefalte dessuten databasen UpToDate.com for å finne oppdaterte oversiktsartikler. I denne databasen ble det søkt på "patent ductus arteriosus", "intraventricular hemorrhage" og "SVC & BP & prematurity".

4. Bakgrunn

4.1 Neonatale intrakranielle blødninger

Det er fire hovedtyper neonatale intrakranielle blødninger:

1. Subdural blødning,
2. Primær subarachnoidal blødning,
3. Intracerebellær blødning og
4. Intraventrikulær blødning.

Den subdurale blødningen forårsakest oftest av traumer eller vanskelige fødsler og forekommer hyppigst hos barn født til termin. Primær subarachnoidal blødning defineres som blødning i subarachnoidalrommet uten at dette er sekundært til subdural, intraventrikulær eller intracerebellær blødning og er ikke forårsaket sekundært til et intracerebralt hematoma, en strukturell vaskulær lesjon (aneurisme, arteriovenøs malformasjon), en tumor, koagulasjonsforstyrrelser eller et hemorrahagisk infarkt. Kilden til primær subarachnoidal blødning antas å være små vaskulære kanaler som er tilstede ved hjernens utvikling og/eller brovener i subarachnoidalrommet. Større blødninger er oftest relatert til traume og/eller umodenhet. Intracerebellær blødning har en multifaktoriell patogenese, men er som primær subarachnoidal blødning relatert til traumer og umodenhet. Spesielt en del av den germinale matriks som ligger subpialt og subependymalt rundt den 4. ventrikkelen gjør premature ekstra sårbare for intracerebellær blødning. Både den primære subarachnoidale blødningen, den intracerebellære blødningen og den intraventrikulære blødningen oppstår hyppigere hos premature enn barn født til termin. Viktigst er likevel den intraventrikulære blødning siden denne er den eneste blødningen som både er hyppig og samtidig kan ha alvorlige konsekvenser. Det er derfor lagt mest vekt på den intraventrikulære blødningen i denne oppgaven.[1]

BLØDNINGSTYPE	MATURITET	HYPPIGHET	KLINIKK
Subdural	fullbåren > prematur	uvanlig	alvorlig
Primær subarachnoidal	prematur > fullbåren	vanlig	benign
Intracerebellær	prematur > fullbåren	uvanlig	alvorlig
Intraventrikulær	prematur > fullbåren	vanlig	alvorlig

Tabell 4.1. Hovedtyper av neonatale intrakranielle blødninger.[1]

Siden en stor del av intraventrikulære blødninger er klinisk stille, utføres vanligvis rutinemessig ultralyd hos premature. Ultralyden gjøres over den anteriore fontanellen og har sine fordeler fordi den er enkel og rask å utføre ved at ultralydapparatet kan transporteres til

den premature. Ultralyd har høy resolusjon og utgjør ingen fare for skade på barnet.[3] Nyere forskning viser at intracerebellær blødning antagelig er mer vanlig hos ekstremt premature enn det som tidligere er antatt,[4] og også denne blødningen er ofte klinisk stille.

Limperopoulos et al. fant i en prospektivt studie en insidens på 8,7% hos premature med fødselsvekt ≤ 750 g født mellom 1998-2002.[5] Insidensen økte til 15% i samme gruppe dersom de bare tok med premature født i 2000-2002, noe som relateres til en økt overlevelsesrate fra 52% i 1998-1999 til 70% i 2000-2002 hos disse minste barna. Man kan for å oppdage en intracerebellær blødning utføre en ultralydscreening gjennom den mastoide fontanellen,[4] og hos ELBW barn anbefales nå rutinemessig MR ved termin for å utelukke lillehjernepatologi.

4.1.1 Intraventrikulær blødning

Intraventrikulær blødning i den germinale matriks er den vanligste form for hjerneblødning hos premature, og de alvorligste nevrologiske sekveler hos premature er oftest forårsaket av en slik blødning.[1] Intraventrikulær blødning opptrer hyppigst hos premature med fødselsvekt under 1500 g.[3] Med en slik fødselsvekt fant Mancini et al. i en kohortstudie en insidens på 30%.[6] Insidensen er direkte korrelatert med grad av prematuritet, og siden overlevelsesraten til de minste premature stiger, utgjør intraventrikulær blødning et vesentlig problem innen prematurmedisinen.[1] Praktisk talt alle intraventrikulære blødninger skjer innen de første fem dagene postnalt, med 50, 25 og 15 prosent på henholdsvis første, andre og tredje dag og de resterende 10% i løpet av fjerde dag eller senere.[3]

Intraventrikulære blødninger deles i 4 grader etter Papile[7]:

- Grad I: Blødning begrenset til den subependymale region (germinal matriks blødning),
- Grad II: Intraventrikulær blødning uten ventrikulær dilatasjon,
- Grad III: Intraventrikulær blødning med ventrikulær dilatasjon og
- Grad IV: Parenchymal blødning.

Intraventrikulær blødning grad III-IV utgjør de alvorlige blødningene, mens grad II regnes til moderat og grad I mild.[3]

Det finnes flere nevropatologiske konsekvenser til intraventrikulær blødning. Disse omfatter blant annet:

- (1) Destruksjon av den germinale matriks: Ødeleggelse av forstadiene til gliaceller kan senere kan ha innflytelse på hjernens utvikling. Blødning i den germinale matriks fører til et hematoma som ofte erstattes av en cyste.[1]
- (2) Periventrikulært hemorrahagisk infarkt: Rundt 15% av premature med intraventrikulær blødning har en relativt stor region med hemorrahagisk nekrose periventrikulært, ofte med innvolvering av frontale og parieto-occipitale områder av hvit substans. Insidensen øker med synkende gestasjonsalder, og for premature mellom 500 og 750 g utgjør periventrikulært hemorrahagisk infarkt omtrent en tredjedel av alle tilfeller av intraventrikulær blødning. Nekrosen er asymmetrisk og i rundt 2/3 av tilfellene ensidig.[1] Man mener det er en mulighet at den intraventrikulære blødningen fører til obstruksjon av terminale vener og dermed fører til et venøst infarkt med sekundær blødning. Tilstanden kalles periventrikulært hemorrahagisk infarkt, men mange foretrekker uttrykket intraparenchymal lesjon (IPL).[8] Tilstanden koeksisterer ofte med periventrikulær leukomalaci (PVL), og siden patogenesen til de to tilstandene overlapper kan det ofte være vanskelig å skille dem klinisk. Periventrikulær leukomalaci er derimot et arterielt infarkt og er som regel symmetrisk og sjeldent hemorrahagisk.[1]
- (3) Hydrocephalus: Utvikling av hydrocephalus henger direkte sammen med hvor stor den intraventrikulære blødningen er. Ved store blødninger kan det utvikles akutt hydrocephalus, mens med mindre blødninger kan utviklingen av hydrocephalus gå gradvis over uker. Blodet stenger for cerebrospinalvæskens reabsorpsjon i de arachnoidale villi eller fører til obstruksjon av fjerde ventrikkels utløp eller andre steder.[1]

Blødningens alvorlighetsgrad	Mortalitet	Progressiv ventrikulær dillatasjon (prosent av overlevende)	Insidens av nevrologisk sekvele (prosent av overlevende)
Grad I	5%	5%	5%
Grad II	10%	20%	15%
Grad III	20%	55%	35%
Grad IV	50%	80%	90%

Tabell 4.2. Prognose i forhold til alvorlighetsgrad på den intraventrikulære blødning. Prosentene er rundet av til nærmeste 5%.[1]

Både korttidsprognosen og langtidsprognosen til intraventrikulære blødninger henger tett sammen med størrelsen av blødningen. De alvorligste korttidsutfall er mortalitet og progressiv ventrikulær dillatasjon (f.eks. hydrocephalus), mens langtidsprognosen domineres av nevrologiske sekveler som cerebral parese (spastisk hemiplegi og spastisk quadriplegi), epilepsi og kognitive defisitter.[1]

4.2 Den germinale matriks

Den germinale matriks hos premature finnes først og fremst subependymalt, ventrolateralt for sideventriklene. I de siste 12 til 16 ukene av svangerskapet blir den germinale matriks gradvis mindre prominent, og hos barn født til termin er den omtrent ikke til stede. Vevet i den germinale matriks består av forstadier til gliaceller som senere omdannes til cerebral oligodendroglia og astrocytter. Vevet er meget karrikt, og som resten vevet er også karene under utvikling og derfor umodne. Kapillærsengen består av relativt store, irregulære årer som er dekket av endotel, men som mangler muskulatur og kollagenkappe og kan derfor ikke klassifiseres, verken som vener eller arterier. Enkelte kar har dessuten ikke komplett basallamina og er fenestrerte.[1] Disse karene er derfor ekstra utsatt for iskemi med påfølgende sekundær blødning.[1, 3, 6] Det antas også at det ved iskemi i vevet dannes frie radikaler, da særlig jern frigitt fra blodet, som gir økt skade av vevet periventrikulært.[1] I tillegg er det i den periventrikulære germinale matriks påvist en vesentlig fibrinolytisk aktivitet. Det antas at de fibrinolytiske proteinene er involvert i modningsprosessen til vevet. Det antas videre at denne aktiviteten kan føre til at små blødninger i karveggen kan bli til større lesjoner karakterisert som intraventrikulær blødning.[1, 6]

4.3 PDA

Før fødselen foregår fosterets næringsopptak og gassutveksling i placenta. Placenta har lav vaskulær motstand, noe som fører til at det systemiske blodtrykket hos fosteret er lavt.

Samtidig er fosterlungene fylt med væske og har dermed høy vaskulær motstand.[9, 10]

Sammen med det lave systemiske blodtrykket fører den høye vaskulære motstanden i lungene til to høyre-til-venstre shunter; foramen ovale, som shunter blod fra høyre til venstre atrium, og ductus arteriosus, som shunter blod vekk fra de væskefylte lungene fra pulmonalarterien til aorta.[9]

Ved fødselen endres kretsløpet brått. Når navelstrengen kuttes forsvinner den lave vaskulære motstanden i placenta, og det systemisk blodtrykke vil stige. Når lungene utspiles fører dette til lavere vaskulær motstand og dermed økt mengde blod gjennom lungene. Trykket i venstre atrium stiger fordi det nå tar imot mer blod fra lungene, mens trykket i høyre atrium synker.

Når trykket i venstre atrium overstiger trykket i høyre atrium vil en bindevevsklaff lukke foramen ovale.[9, 11] Ductus arteriosus lukkes normalt hemodynamisk hos 97% innen 72 timer postnatalt.[12] Dette skjer på grunn av økt oksygenmengde i blodet som medfører en aktiv konstriksjon i vevet.[9, 11, 13] I tillegg faller mengden av prostagandin E2 (PGE2) etter fødselen, noe som i fosterlivet har medvirket til å holde ductusen åpen. Strukturell lukking av ductus arteriosus er som oftest gjennomført i løpet av 2-3 uker.[13]

En persisterende ductus arteriosus (PDA) oppstår når ductus ikke lukkes etter fødselen.[10, 14] Symptomatisk PDA er en hyppig tilstand hos for tidlig fødte barn og finnes hos rundt 30% av VLBW premature.[2] PDA hos premature skyldes, i motsetning til barn født til termin, ikke en strukturell abnormalitet, men heller unormal stimulans i form av acidose, lav oksygenmetning eller kontinuerlig høy prostaglandinkonsentrasjon i blodet.[14] Premature med RDS eller andre pulmonale tilstander er derfor spesielt utsatt for PDA.[10, 14] Hos premature er PDA en venstre-til-høyre shunt og resulterer i økt mengde blod gjennom lungene og hypoperfusjon i det systemiske kretsløp. Hvor alvorlige konsekvenser PDA får er direkte avhengig av hvor stor shunten er. PDA kan føre til flere komplikasjoner, bl.a. nedsatt lungefunksjon og økt arbeid for hjertet, men viktig i forhold til intraventrikulær blødning er systemisk hypotensjon og lav cerebral flow.[10]

4.4 Koagulasjonsforstyrrelser

Studier har vist vekslende resultater på om koagulasjonsforstyrrelser spiller en patologisk rolle for intraventrikulær blødning. Det antas at koagulasjonsforstyrrelser kan ha en medvirkende rolle, men at denne rollen kun er viktig hos enkelte pasienter.[1] I en studie med 177 premature med fødselsvekt < 1500 g der 97 premature hadde trombocytopeni (plateantall < 100.000/microL), hadde gruppen med trombocytopeni en risiko for intraventrikulær blødning på 78% i forhold til 48% i kontrollgruppen. Denne studien påviste dermed en signifikant sammenheng mellom trombocytopeni og intraventrikulær blødning.[3]

4.5 Trykk-passiv cerebral sirkulasjon

Studier viser at den cerebrovaskulære autoreguleringen er intakt hos klinisk stabile premature. Hos syke premature er derimot den cerebrale sirkulasjon ofte trykk-passiv.[1] Autoreguleringen fungerer normalt ved at arteriene utvides ved fall i blodtrykket, slik at motstanden senkes og cerebral flow opprettholdes. Ved økt blodtrykk skjer det motsatte og arteriene forsnevres.[15] Premature har svekket autoregulering eller en autoregulering som fungerer over et smalere område enn hos mer modne spedbarn. Området av blodtrykk der autoreguleringen fungerer, øker med økende modenhet, men en trykk-passiv cerebral sirkulasjon kan også oppstå i en moden hjerne dersom blodtrykket blir høyt nok eller lavt nok. Det er videre vist at asfyksi kan svekke autoreguleringen, og man finner også en sammenheng med hypokapni og hyperkapni.[3] Karene i den germinale matriks er umodne og har ikke en muskulær kappe og dermed heller ingen autoregulering.[1]

4.6 Hypertensjon hos premature

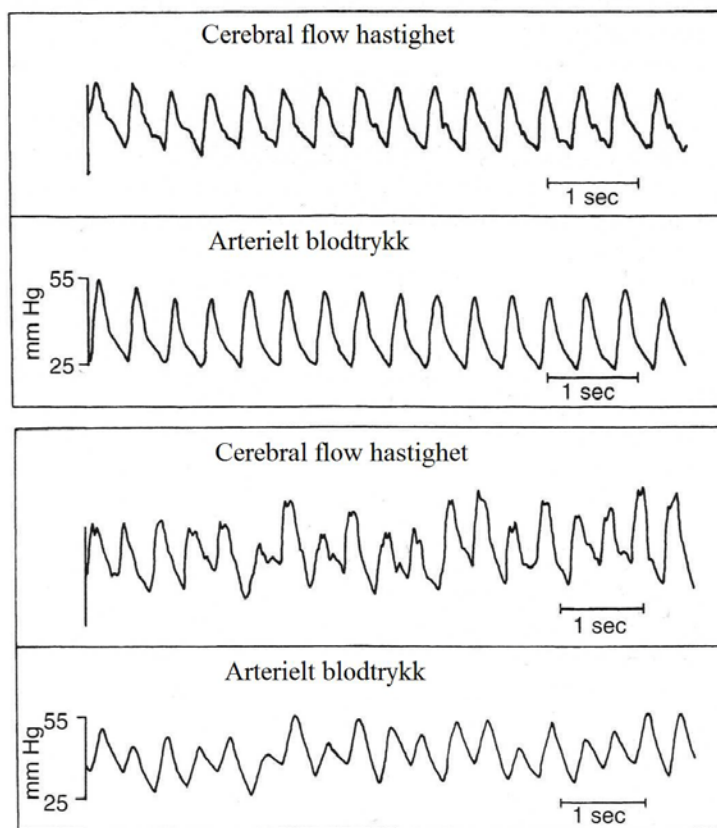
Hypertensjon hos premature er relativt sjelden og kan ha mange årsaker. Høyt blodtrykk er vist ved fysiologiske hendelser etter fødselen og REM-søvn. Blodtrykket kan også påvirkes av stell etter fødselen, som for eksempel abdominal undersøkelse, suging i trachea, samt systemiske komplikasjoner som pneumothorax, lukking av PDA, rask volumekspansjon og kramper. Blodtrykket øker også ved hyperkapni, noe som kan oppstå ved RDS, apné-episoder og andre respiratoriske komplikasjoner. Ved nedsatt hemoglobinkonsentrasjon vil også blodtrykket øke for å opprettholde oksygentransporten til hjernen.[1] Man har hatt en teori om at hypertensjon fører til økt cerebral flow og at dette, på grunn av en trykk-passiv cerebral sirkulasjon, kan føre til ruptur av karene i den germinale matriks og dermed intraventrikulær blødning. Det er nå uenighet om denne hypotesen er riktig.

4.7 Hypotensjon hos premature

Hypotensjon hos premature er av multifaktoriell årsak. Som nevnt i 4.3 kan en signifikant PDA medvirke til hypotensjon. I tillegg til dette inkluderer de medvirkende faktorene blant annet perinatal asfyksi, infeksjon, hypoksi, immaturitet av reseptorer og systemer som regulerer blodtrykk og relativ adrenerg insuffisiens. Systemisk hypotensjon i neonatalperioden er assosiert med signifikant morbiditet og mortalitet hos premature.[2]

4.8 Fluktuerende cerebral flow

Det er påvist to ulike mønstre for cerebral flow på første levedag hos premature. Det første



Figur 1

Hastigheten til cerebral flow hos ventilerte premature med RDS sett i forhold til det arterielle blodtrykk.

A, stabilt mønster. B, fluktuerende mønster.[1]

mønsteret (A) er et stabilt mønster med like topper i systolisk og diastolisk flow, mens det andre mønsteret (B) er vekslende med kontinuerlige og ustabile forandringer. Et liknende mønster finnes igjen i det arterielle blodtrykket. Studier har vist en sammenheng mellom denne fluktuerende cerebrale flow og intraventrikulær blødning.[1]

B Årsaken til den fluktuerende cerebrale flow er hovedsakelig relatert til ventilering av premature med respirasjonsproblemer, som for eksempel RDS. Fluktasjonene oppstår hvis barnet puster

usynkront med ventilatoren. Medvirkende faktorer er hyperkapni, hypovolemi, hypotensjon, PDA og høyt oksygenbehov. Det antas at denne fluktuerende flowen kan føre til iskemi i utsatte deler av hjernen.[1]

4.9 Lav cerebral flow og SVC flow

Organskade skjer når vevets oksygenbehov er større enn oksygentilførselen. De to hovedfaktorene for oksygentilførsel er arteriell oksygenkonsentrasjon, som er enkelt å måle, samt flow, som er vanskelig å måle. Vanlige tilnærmingemetoder for å måle flow er blodtrykk, kapillær fylningstid og perifer kjernetemperaturforskjell. Til tross for hyppig klinisk benyttelse av disse metodene, finnes nesten ingen data som validerer påliteligheten av testene for påvisning av lav flow, især ikke hos premature.[16] Lav cerebral flow kan sees som følger av asfyksi, hjertesvikt, hypovolemi, alvorlig apnea, bradykardi, sepsis og immature reguleringssystemer. Lav cerebral flow sees ofte ved hypotensjon på grunn av den trykk-passive cerebrale sirkulasjonen hos syke premature,[1] men senere forskning har vist at man ikke kan stole på blodtrykk alene for å avsløre lav cerebral flow. For eksempel er det vist at for et gitt gjennomsnittsblodtrykk (MAP) finnes det et stort område med flow-verdier og at de fleste av flow-verdiene i den hypotensive gruppen er i samme område som i den normotensive gruppen. Det er vist at premature med lavt blodtrykk kan ha en normal flow, og enda mer foruroligende er det vist at spedbarn med normalt gjennomsnittsblodtrykk kan ha lav flow, særlig i de første timer etter fødselen. Og videre, dersom blodtrykket hos disse spedbarna faller, gjør det gjerne det etter flere timer, noe som resulterer i sen behandling.[17] Lav flow i første levedøgn er vist å være en risikofaktor for utvikling av cerebrale skader hos premature.[16] Det antas at lav cerebral flow kan føre til iskemisk skade på kar i den germinale matriks og sekundær blødning ved reperfusjon av karet.[1] Måling av flow hos premature har derfor klinisk verdi for å kunne behandle lav flow før cerebral skade oppstår. Doppler ekkokardiografi som måler cardiac output kan brukes for å måle systemisk flow, men premature har ofte PDA eller åpen foramen ovale noe som gjør metoden upålitelig. Cerebral flow måles enklest hos premature ved å måle SVC (Superior Vena Cava) flow.[16] SVC flow måler strømmen av blod som returnerer til hjertet fra overkroppen og hjernen. Tanken er at blodstrømmen til en kroppsdel må være den samme flow som returnerer.[16, 18]

For å måle SVC flow bruker man Doppler der man måler diameter på v. cava superior og velocity time integral. SVC flow kalkuleres ved formelen[18]:

$$\text{SVC flow} = \text{velocity time integral} \times (\pi \times (\text{meanSVCdiameter}^2/4) \times \text{heart rate})/\text{bodyweight}.[18]$$

4.10 Behandling av lav SVC flow

Behandlingen av lav SVC flow er den samme som behandling brukt ved hypotensjon. Førstevalget vil være volumekspansjon ved hjelp av væske (isoton saltvannsløsning) eller eventuelt fersk frossen plasma. Dersom ikke volumekspansjonen fungerer tilfredsstillende kan adrenerge agonister forsøkes, som dopamin, eventuelt kombinert med dobutamin.[2]

5. Diskusjon

Intrakraniell blødning er en alvorlig tilstand hos premature. Den viktigste av blødningene er intraventrikulær blødning fordi denne er hyppig og samtidig kan føre til alvorlige konsekvenser. Det er intraventrikulær blødning grad III og IV som gir de alvorligste følger med høy morbiditet, mortalitet og forekomst av langtidssekveler som cerebral parese, epilepsi og kognitive lidelser. Det forskes derfor mye på intraventrikulære blødninger for å forsøke å finne årsaker slik at man kan prøve å forebygge tilstanden. Tidligere var forskningen mye fokusert på hypertensjon, og man hadde en hypotese om hypertensiv vaskulær ruptur. Det er tidligere i studier vist en sammenheng mellom hypertensjon, nedsatt cerebral autoregulering og intraventrikulær blødning. Flere av de store studiene har likevel ikke fokusert kun på hypertensjon. For eksempel er studier fra 1980-årene med hundevalper som ble født med en subependymal germinal matriks på størrelse med et prematurt menneskes født i 30-32. gestasjonsuke.[1, 19, 20] I studiene ble intraventrikulær blødning fremprovosert ved en sekvens av hypotensjon og hypertensjon ved henholdsvis blodtapping og reinfusjon av væske. Det ble da konkludert med at hypertensjonen forårsaket blødningen, men studien hadde ikke kun en hypertensjon, men heller et fluktuerende blodtrykk. Spørsmålet da blir om det var riktig å konkludere med hypertensjon som årsak alene og se helt bort fra hypotensjonen? Senere studier som har forsøkt å se på hypertensjon isolert fra hypotensjon har fått andre resultater. Et eksempel er en studie fra 2001 der Al-Aweel et al. sammenliknet en gruppe premature med minst en hypertensiv episode i de første 12 timer etter fødselen med en gruppe med blodtrykk innen normalen eller lavere.[21] Studien fant ingen signifikant sammenheng mellom hypertensjon og intraventrikulær blødning. Denne studien støtter derfor ikke hypotesen om hypertensiv vaskulær ruptur. Man har derfor i de siste årene gått noe bort fra denne teorien og begynt å fokusere mer på hypotensjonens rolle i forhold til intraventrikulær blødning.

Siden fokuset gikk over til hypotensjon har tallrike studier vist en assosiasjon mellom hypotensjon og intraventrikulær blødning.[18] Al-Aweel et al. utførte en studie med 1288

premature med fødselsvekt < 1500g.[21] Studien sammenliknet blant annet premature med minst en hypotensiv episode i forhold til premature med blodtrykk innen normalen eller høyere. Gruppen med minst en hypotensiv episode hadde en insidens på 30,4% og 14,4% for henholdsvis intraventrikulær blødning grad I-II og grad III-IV. Sammenliknet hadde kontrollgruppen en insidens på henholdsvis 19,2% og 5,1%. Dette gir en signifikant sammenheng mellom hypotensjon og intraventrikulær blødning.

Man har nå en teori om en iskemisk patogenese med sekundær blødning. Medvirkende årsaker til den sekundære blødningen kan være umodne kar i den germinale matriks, dannelsen av frie radikaler og koagulasjonsforstyrrelser. Iskemi skjer når vevet ikke får nok oksygen, noe som kan ha ulike årsaker. En årsak er lavt oksygeninnhold i blodet, noe som kan skje for eksempel ved asfyksi ved fødselen, lav hemoglobin eller respiratoriske problemer som for eksempel RDS, noe som er en hyppig tilstand hos premature. En annen årsak til iskemi er lav cerebral flow. En årsak til lav cerebral flow kan være PDA, som kan føre til systemisk hypoperfusjon dersom den er alvorlig nok. En annen årsak til lav cerebral flow er lavt blodtrykk siden det er velkjent at systemisk hypotensjon kan føre til hypoperfusjon av organer. Medvirkende årsak til iskemi er da den nedsatte cerebrale autoregulering som man ofte ser hos premature. Hjernen har da mistet muligheten for selv å sørge for at blodforsyningen er tilfredstillende ved lavt blodtrykk.

Forskning har derimot de senere årene vist at blodtrykk er et dårlig mål på cerebral flow hos premature. Det er vist at premature med lavt blodtrykk kan ha normal flow og premature med normalt blodtrykk kan ha lav flow. I en studie av Groves et al. fra 2008 ble det ikke funnet noen positiv assosiasjon mellom lavt blodtrykk og lav SVC (Superior vena cava) flow i de første 48 levetimer hos premature.[22] Dessuten fant de en svak, men signifikant invers korrelasjon mellom SVC flow og blodtrykket 5 timer postnalt. Disse funnene indikerer at premature med redusert SVC flow tenderer til å kunne ha normalt eller høyt blodtrykk de første timene postnalt, noe som, siden blodtrykket er et produkt av vaskulær motstand og flow, kan støtte opp om en teori om at høy vaskulær motstand hos premature kan føre til redusert flow.

Osborn et al. har også en studie der de ønsket å undersøke den høye vaskulære motstands sammenheng med lav SVC flow.[23] De lurte på om den høye vaskulære motstanden er en bidragende faktor til lav SVC flow eller om den er en kompensatorisk mekanisme for lav

flow for å opprettholde blodstrøm til vitale organer. De undersøkte derfor myokard-kontraktilitet hos spedbarn født før 30 gestasjonsuke som også utviklet lav SVC flow første levedøgn. Myokard-kontraktiliteten ble undersøkt fordi en høy vaskulær motstand gir økt afterload, noe som svekker kontraktiliteten hos premature. Studien ble utført med 128 spedbarn. Ekkokardiografi ble utført 3, 10 og 24 timer etter fødselen. Studien fant signifikant høyere vaskulær motstand hos spedbarna som utviklet lav SVC flow med $p\text{-verdi} < 0,001$ ved både 3 og 10 timer etter fødsel. Ved 24 timer var $p\text{-verdien}$ 0,03. Spedbarn med lav SVC flow ble også vist å ha signifikant dårligere myokard-kontraktilitet ved 3 timer etter fødselen. Dette antyder sterkt at spedbarn som utvikler lav flow ikke klarer å opprettholde kontraktiliteten mot den økte afterload som finnes i den tidlige postnatale perioden. Høy systemisk vaskulær motstand kan være en kompensatorisk mekanisme for lav SVC flow, men tilstedeværelsen av lav myokard-kontraktilitet ved 3 timer etter fødselen, før mange utvikler lav SVC flow, tyder på at det også er en medvirkende faktor.

I flere studier er det vist en sammenheng mellom lav SVC flow det første levedøgn og intraventrikulær blødning. Et eksempel er en kohortstudie av Osborn, Evans og Kluckow.[16] Studien viste i tillegg til en sterk assosiasjon mellom SVC flow og intraventrikulær blødning, også at blodtrykk og kapillær fylningstid er upålitelige tester for å måle lav cerebral flow i første levedøgn. Studien ble utført med 128 spedbarn født med gestasjonsalder < 30 uker og undersøkelsene ble gjort mens barna var under 12 timer gamle. Undersøkelsene som ble gjort var kapillær fylningstid, blodtrykk og SVC flow. Lav SVC flow ble definert til under 41 ml/kg/min. Spedbarn med klinisk signifikant PDA ($> 1,6$ mm) ble behandlet med indometacin. Spedbarn med lav SVC flow ble behandlet med volumekspansjon og adrenerge agonister. Kapillær fylningstid > 3 sekunder hadde en sensitivitet på 55% og en spesifisitet på 80% for lav SVC flow. Ved kun å ta med kapillær fylningstid > 4 sekunder økte sensitiviteten til 96%, mens spesifisiteten sank til 29% og testen er derfor ikke egnet til å påvise lav cerebral flow siden det er krav til både høy sensitivitet og høy spesifisitet. Blodtrykkets korrelasjon til lav SVC flow i første levedøgn ble vist å være svak, men signifikant. Et viktig funn da blodtrykket ble målt er at det ble funnet en NPV (negativ predikativ verdi) på 96% hos spedbarn med systolisk blodtrykk over 48 mmHg. Dette betyr at det er lite trolig at akkurat disse barna har lav cerebral flow, og barn med $BT > 48$ mmHg kan dermed utelukkes for lav SVC flow. PPV (positiv predikativ verdi) var likevel lav. Det vil si at bruk av blodtrykk kan ha en klinisk nytte ved eksklusjon av spedbarn med $BT > 48$ mmHg, men at det likevel er en

upålitelig test for lav SVC flow. I gruppen med lav SVC flow i forhold til i gruppen med normal flow ble det funnet Apgar ≤ 4 ved 1 minutt hos 50% i forhold til 35%, PDA hos 75% i forhold til 56%, intraventrikulær blødning hos 48% i forhold til 20%, alvorlig intraventrikulær blødning (grad III-IV) hos 27% i forhold til 6% og mortalitet hos 57% i forhold til 13%. Studien viser dermed en signifikant sammenheng mellom lav SVC flow, intraventrikulær blødning og også alvorlig intraventrikulær blødning (grad III-IV) med p-verdi på 0,001 (se tabell 5.1). I tillegg påviser studien en sterk assosiasjon mellom lav SVC flow og tidlig neonatal død, noe som også senere studier har bekreftet.

	Normal flow	Lav flow	p-verdi
Apgar ≤ 4 ved 1 min	35%	50%	0,09
PDA	56%	75%	0,03
Intraventrikulær blødning alle grader	20%	48%	0,001
Intraventrikulær blødning grad III-IV	6%	27%	0,001
Mortalitet	13%	57%	<0,001
Tabell 5.1: En kohortstudie av Osborn, Evans og Kluckow viser signifikant sammenheng mellom lav SVC-flow, intraventrikulær blødning og tidlig neonatal død.[16]			

Et annet eksempel er en kohortstudie av Miletin og Dempsey som undersøkte forholdet mellom SVC flow de første 24 timene postnalt og intraventrikulær blødning grad III-IV og tidlig neonatal mortalitet (< 7 dager).[18] Studien omfattet 40 premature med fødselsvekt <1500 g. SVC flow ble målt ved Doppler. For å undersøke korrelasjon mellom SVC flow og cardiac output, ble cardiac output målt samtidig ved ekkokardiografi. Blodtrykket ble også målt. To spedbarn ble ekskludert fra forsøket. Åtte spedbarn (21%) hadde lav SVC flow (< 40 ml/kg/min). Gruppene med lav i forhold til normal SVC flow hadde ingen signifikant forskjell i median fødselsvekt (1,14 kg i forhold til 1,17 kg), gestasjonsalder (26,5 i forhold til 28,0 uker) eller levetid ved undersøkelsen (18,5 i forhold til 21 timer). Insidensen av intraventrikulær blødning grad III-IV og/eller tidlig neonatal død var 50% i forhold til 6,7% i kontrollgruppen. Studien påviser derfor en sammenheng mellom lav SVC flow, alvorlig intraventrikulær blødning og tidlig neonatal død. Studien fant ingen korrelasjon mellom SVC flow, cardiac output og blodtrykk. Insidensen av PDA på tidspunktet for ekkokardiografimålingen var 100% for gruppen med lav SVC flow og 83% for gruppen med normal SVC flow, noe som kan indikere at PDA kan ha en medvirkende årsak til den lave cerebrale flowen hos enkelte premature.

Flere studier nevnt ovenfor har vist at det ikke finnes korrelasjon mellom lav SVC flow og hypotensjon. Det er derfor riktig å kunne anta at man får en bedre indikasjon for behandling dersom man måler den cerebrale flow direkte istedet for å måle blodtrykket. Man bruker SVC flow som mål på overkropps- og hjerneflow slik at ikke målt flow påvirkes av tilstedeværende shunter. Dette gir et godt anslag over den cerebrale flow. Både studien til Osborn et al.[16] og Miletin et al.[18] fant liknende resultater med hensyn til sammenheng mellom lav SVC flow, intraventrikulær blødning og tidlig neonatal død. Denne signifikante sammenhengen gjør at det er dermed rimelig å kunne anta at man, ved å måle SVC flow hos premature innen første levedøgn og ved å behandle barna som har lav SVC flow, kan forebygge intraventrikulær blødning og senke mortaliteten. Ved å måle SVC flow kan man få satt igang behandling tidligere enn dersom man kun måler blodtrykket fordi blodtrykket, hvis det først faller, gjerne faller senere enn SVC flow.

Som behandling for lav SVC flow brukes volumekspansjon, eventuelt kombinert med en adrenerg agonist. Osborn og Evans skrev i 2004 en reviewartikkel som omhandler tidlig volumekspansjon som forebyggende behandling.[24] Formålet med reviewartikkelen var å finne effekten på morbiditet og mortalitet ved bruk av volumekspansjon som forebyggende behandling hos premature. Åtte randomiserte kontrollerte studier ble innkludert.[24-32] Fem studier sammenliknet volumekspansjon med ingen behandling, men de fleste av disse studiene innkluderte alle premature basert på gestasjonsalder eller fødselsvekt og ikke kun de med hypotensjon eller lav SVC flow.[24-26, 28, 29, 31] Tre studier sammenliknet forskjellige typer volumekspansjonsbehandling hos premature med hypotensjon.[24, 27, 30, 32] Kun en liten studie fant en redusert frekvens av intraventrikulær blødning ved bruk av volumekspansjon.[24, 25] Det ble ellers ikke funnet noen signifikant reduksjon i mortalitet eller intraventrikulær blødning i noen av studiene.[24] Det ble heller ikke funnet noen signifikant forskjell i de forskjellige typer volumekspansjon. Reviewartikkelen støtter ikke bruk av rutinebehandling med volumekspansjon hos premature uten hypotensjon eller andre kardiovaskulære komplikasjoner. Ingen studier så spesielt på bruken av volumekspansjon hos premature med lav SVC flow. Det finnes utilstrekkeling med bevis på effekten av behandling med volumekspansjon hos premature med hypotensjon og/eller lav SVC flow. I tillegg er det tidligere vist at mål av systemisk hypotensjon hos premature er dårlig korrelert til blodvolumet, noe som også kan sette spørsmålsteget ved bruken av volumekspansjon hos premature med hypotensjon.[33] Bruken av volumekspansjon som behandling ved

hypotensjon og lav SVC flow for å forebygge intraventrikulær blødning og mortalitet er derfor et område der det er behov for mer forskning.

Behandlingen ved lav SVC flow omhandler vanligvis i tillegg til i første rekke volumekspansjon, bruk av en adrenerg agonist, der de vanligst brukte medikamentene er dopamin og dobutamin. Osborn et al. har også skrevet en reviewartikkel i 2007 som hadde som formål å avgjøre effekten av adrenerge agonister på lav SVC flow.[34] Studier som sammenliknet bruk av adrenerge agonister med ingen behandling ble ikke funnet. Den eneste studien de fant om temaet var en som sammenliknet dobutamin i forhold til dopamin.[35] Denne studien ble utført med 42 premature født < 30. gestasjonsuke som hadde lav SVC flow < 12 timer etter fødselen. Spedbarna ble randomisert inn i 2 grupper der den ene gruppen ble behandlet med dobutamin og den andre med dopamin, begge med en dose på 10 µg/kg/min. Gruppene ble i tillegg behandlet med volumekspansjon. Dersom SVC flow ikke stabiliserte seg innen 24 timer, ble dosen av den adrenerge agonisten doblet til 20 µg/kg/min. Dersom SVC flow fortsatt ikke stabiliserte seg byttet man til den adrenerge agonisten spedbarnet ikke allerede hadde fått, dopamin til dobutamin og omvendt. Målet var å få SVC flow > 40 ml/kg/min. Eventuell morbiditet og mortalitet ble rapportert ved utskrivning. Når barna var 1 og 3 år ble de igjen undersøkt og eventuell morbiditet ble notert ned. Spedbarna som ble behandlet med dopamin hadde en signifikant større økning i gjennomsnittsblodtrykk ved både 10 og 20 µg/kg/min, men liten forandring i SVC flow. Spedbarna behandlet med dobutamin hadde liten forandring i gjennomsnittsblodtrykket, men hadde en signifikant større økning i SVC flow ved både 10 og 20 µg/kg/min. Likevel, 40% av alle spedbarna i studien responderte ikke på behandlingen og studien fant ingen signifikant forskjell i mortalitet eller intraventrikulær blødning i de to gruppene ved utskrivning. De fant heller ingen signifikante forskjeller ved 1- og 3-årsalder.

6. Konklusjon

Flere studier viser svak eller ingen korrelasjon mellom cerebral flow og blodtrykk hos premature. Det synes derfor viktigere å vurdere hjernens perfusjon direkte, for eksempel ved hjelp av SVC flow enn å måle gjennomsnittsbloodykket hos de minste premature barna. Ved å måle SVC flow kan man tidlig få satt igang forebyggende behandling, og tanken er at man dermed kan redusere risiko for senere morbiditet og mortalitet. Funn viser at det trengs mer forskning for å avgjøre effekten av volumekspansjon og adrenerge agonister hos premature med lav SVC flow. Det trengst også mer forskning for å avgjøre hva som er mest effektivt av volumekspansjon og adrenerge agonister, samt hvilken adrenerg agonist som er mest virkningsfull.

7. Referanser

1. Volpe JJ, *Neurology of the newborn*. ISBN 0-7216-8448-3. W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 2001. pp. 397-486.
2. Mandy GT, *Short-term complications of the premature infant*. UpToDate.com, 2008.
3. Adcock LM, *Clinical manifestations and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn*. UpToDate.com, 2007.
4. Bednarek N, et al., *Outcome of Cerebellar Injury in Very Low Birth-Weight Infants: 6 Case Reports*. Journal of Child Neurology, 2008. 23(8): 906-911.
5. Limperopoulos C, et al., *Cerebellar Hemorrhage in the Preterm Infant: Ultrasonographic Findings and Risk Factors*. Pediatrics, 2005. 116: 717-724.
6. Mancini MC, et al., *Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants: Associated Risk Factors and Outcome in the Neonatal Period*. Rev. Host. Clín. Fac. Med. S.Paulo, 1999. 54(5): 151-154.
7. Papile L, et al., *Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm*. The Journal of Pediatrics, 1978. 92(4): 529-34.
8. Vries LSd and Rennie JM, *Neurological problems in the newborn: Preterm brain injury: preterm cerebral haemorrhage*, in: *Roberton's Textbook of Neonatology*, JM Rennie, Editor. ISBN 0-443-07355-4. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA, 2005.
9. Caraciolo J Fernandes M, *Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life*. UpToDate.com, 2008.
10. Welty SE, *Patent ductus arteriosus in premature infants*. UpToDate.com, 2008.
11. Dahl HA and Rinvik E, *Menneskets funksjonelle anatomi: med hovedvekt på bevegelsesapparatet*. ISBN 82-456-0765-7. Cappelen Akademisk Forlag as, Oslo, 1999. pp. 190-195.
12. Fugelseth D, et al., *Ultrasonographic study of ductus venosus in healthy neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1997. 77: F131-F134.
13. Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, and Graham TP, *Overview of patent ductus arteriosus*. UpToDate.com, 2008.
14. Archer N, *Cardiovascular disease*, in: *Roberton's Textbook of Neonatology*, JM Rennie, Editor. ISBN 0-443-07355-4. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA, 2005. pp. 634-637.

15. Brodal P, *Nervesystemets forskjellige deler*, in: *Sentralnervesystemet*. ISBN 82-518-3929-7. Universitetsforlaget, Oslo, 2001. p. 142.
16. Osborn DA, Evans N, and Kluckow M, *Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004. 89: F168-F173.
17. Osborn DA, Evans N, and Kluckow M, *Preterm Circulatory Support Is More Complex Than Just Blood Pressure*. Pediatrics, Letters to the editor, 2005. DOI: 10.1542/peds.2005-0009.
18. Miletin J and Dempsey EM, *Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birthweight infant*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008. 93(5): F368-F371.
19. Goddard-Finegold J and Michael L, *Cerebral blood flow and experimental intraventricular hemorrhage*. Pediatric Research, 1984. 18(1): 7-11.
20. Pasternak J and Groothuis D, *Autoregulation of cerebral blood flow in the newborn beagle puppy*. Biology of the neonate, 1985. 48(2): 100-109.
21. Issa Al-Aweel B, et al., *Variations in Prevalence of Hypotension, Hypertension, and Vasopressor Use in NICUs*. Journal of Perinatology, 2001(21): 272-278.
22. Groves AM, et al., *Relationship between blood pressure and blood flow in premature infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008. 93: F29-F32.
23. Osborn DA, Evans N, and Kluckow M, *Left Ventricular Contractility in Extremely Premature Infants in the First Day and Respons to Inotropes*. Pediatric Research, 2007. 61(3): 335-340.
24. Osborn DA and Evans NJ, *Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004(2). Art. No: CD002055. DOI: 10.1002/14651858.CD002055.pub2.
25. Beverly D, et al., *Prevention of intraventricular haemorrhage by fresh frozen plasma*. Archives of Disease in Childhood, 1985. 60: 710-713.
26. Ekblad H, Kero P, and Korvenranta H, *Renal function in preterm infants during the first five days of life: influences of maturation and early colloid treatment*. Biology of the Neonate, 1992. 61: 308-317.
27. Emery E, Greenough A, and Gamsu H, *Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants*. Archives of Disease in Childhood, 1992. 67: 1185-1188.

28. Gottuso M, Williams M, and Oski F, *The role of exchange transfusion in the management of low-birth-weight infants with and without severe respiratory distress syndrome*. Journal of Pediatrics, 1976. 89: 279-285.
29. Lundstrom K, Pryds O, and Greisen G, *The haemodynamic effects of dopamine and colume expansion in sick preterm infants*. Early Hum Dev, 2000. 57: 157-3.
30. Lynch S, et al., *A comparison of albumin-bolus therapy versus normal saline-bolus therapy for hypotension in neonates*. Journal of Perinatology, 2008. 28: 29-33.
31. The Northern Neonatal Nursing Initiative (NNNI) Trial Group, *Randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies: outcome at 2 years*. Lancet, 1996. 348: 229-32.
32. So K, et al., *Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants*. Archives of Disease in Childhood, 1997. 76: F43-6.
33. Bauer K, Linderkamp O, and Versmold HT, *Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants*. Archives of Disease in Childhood, 1993. 69: 521-522.
34. Osborn DA, Paradisis M, and Evans NJ, *The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(1). Art. No: CD005090. DOI: 10.1002/14651858.CD005090.pub2.
35. Osborn DA, Evans N, and Kluckow M, *Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemin blood flow*. Journal of Pediatrics, 2002. 140: 183-91.